

گزارش کوتاه

اثر ریپاگلینید بر کنترل گلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ با پاسخ درمانی نامناسب به گلی بنکلامید

حسن رضوانیان^۱، حسن صفایی^{*}، مسعود امینی^۱، منصوره کبیر زاده^۱، طاهره میرزایی^۱

چکیده

مقدمه: ریپاگلینید، فرآورده جدیدی از گروه داروهای محرک ترشح انسولین است که از نظر ساختمان ملکولی، چگونگی اثر و دفع، از ترکیبات سولفونیل اوره متفاوت می باشد. این مطالعه به منظور بررسی تاثیر این دارو بر کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ که با مصرف حداکثر مقدار مجاز گلی بنکلامید قند خونشان کنترل نشده بود انجام گردید.

روش ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، تعداد ۵۰ بیمار دیابتی نوع ۲ که با مصرف حد اکثر میزان مجاز گلی بنکلامید قند خون آنها کنترل نشده بود و حاضر به تزریق انسولین هم نبودند، بررسی شدند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول (۲۰ نفر) بجای گلی بنکلامید، داروی ریپاگلینید داده شد و در گروه دیگر، درمان با گلی بنکلامید ادامه یافت (۳۰ نفر شاهد). چون تمام بیماران متفورمین هم مصرف می کردند، بدون تغییر تا پایان مطالعه تجویز شد. ریپاگلینید به مقدار اولیه ۱/۵ mg تقسیم در سه نوبت قبل از هر وعده غذا شروع گردید و در مدت یک ماه به حداکثر دوز (۱۲ mg) رسانده شد. نحوه افزایش دارو بدین صورت بود که هر هفته، قند خون حداقل در سه نوبت آزمایش و در صورت نیاز، از هفته دوم تا چهارم مقدار دارو به ۳، ۶ و ۱۲ میلی گرم در هفته افزایش یافت. حداکثر مقدار داروی مصرفی برای مدت دو ماه دیگر بطور ثابت ادامه یافت و در پایان ماه سوم، HbA1c، قند خون ناشتا و پس از غذا در دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین سن، مدت زمان ابتلا به دیابت و HbA1c در شروع مطالعه به ترتیب ۵۶/۵±۷/۹، ۱۰/۸±۴/۳ سال و ۹/۸±۱/۶٪ بودند. در پایان بررسی، سطح قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله در مقایسه با شروع تفاوتی معنی داری در دو گروه نداشت. در گروه تحت درمان با ریپاگلینید، قند خون ناشتا نسبت به شروع مطالعه کاهش یافته بود (از ۲۲۷/۶±۴۷/۶ mg/dl به ۱۹۵/۸±۶۰/۵، P < ۰/۰۵) اما HbA1c و قند بعد از غذا تفاوتی نداشت.

نتیجه گیری: در بیماران دیابتی نوع ۲ که دچار شکست درمانی با گلی بنکلامید شده اند، تغییر روش درمان به ریپاگلینید، اثر مفیدی بر کنترل گلیسمی ندارد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، گلی بنکلامید، ریپاگلینید

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* نشانی: اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرم، مرکز تحقیقاتی درمانی صدیقه طاهره، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم تلفن: ۰۳۱۱-۳۳۵۹۹۲۳، نمابر: ۰۳۱۱-۳۳۷۳۷۳۳، پست الکترونیک: emrc@mui.ac.ir

مقدمه

ریپاگلینید، ترکیب جدیدی از گروه داروهای ضد دیابت خوراکی و از مشتقات کارباموئیل بنزوئیک اسید می باشد. این دارو مشابه ترکیبات سولفونیل اوره با اتصال به غشای سلول‌های بتای لوزالمعده و مهار ATP وابسته به کانال‌های پتاسیمی، باعث تحریک ترشح انسولین می شود ولی از نظر ساختمان مولکولی و نحوه عمل، با آنها متفاوت است [۴-۱]. جذب ریپاگلینید از دستگاه گوارش سریع و نیمه عمر آن در افراد سالم کمتر از یک ساعت است [۵]. مطالعات انجام شده در افراد سالم نشان می دهد که مصرف این دارو با دوز ثابت، به طور موثر سبب کاهش قند خون ناشتا و بعد از غذا می شود [۹-۶]. بررسی های اولیه نشان می دهند که اثرات این دارو در کاهش قند خون، قابل مقایسه با ترکیبات سولفونیل اوره (گلین کلامید) می باشد [۱۰، ۱۱]. مصرف این دارو قبل از صرف غذا، سبب افزایش انسولین در طول سی دقیقه بعد از خوردن غذا می شود؛ به طوریکه بعد از چهار ساعت، دیگر اثری از فعالیت ترشحی انسولین باقی نمی ماند [۱۲]. از آنجا که در بیماران دیابتی نوع ۲ نقص فیزیولوژیک اولیه، اختلال در مراحل ابتدایی ترشح انسولین وابسته به غذا می باشد [۱۳] و با توجه به زمان اثر ریپاگلینید که مشابهت بیشتری با حالت طبیعی دارد، این دارو ضمن جلوگیری از افزایش قند خون پس از مصرف غذا، در مقایسه با ترکیبات سولفونیل اوره عارضه هیپوگلیسمی کمتری دارد [۱۴]. سالیان متمادی است که تنها داروهای خوراکی ضد دیابت موجود در کشور، ترکیبات سولفونیل اوره و متفورمین بوده اند. ریپاگلینید داروی جدیدی است که به تازگی وارد بازار دارویی کشور شده است. با توجه به مقاومت بیماران دیابتی در برابر تزریق انسولین بعد از شکست درمان با سولفونیل اوره و تمایل آنها به مصرف داروهای خوراکی جدید، این مطالعه به منظور بررسی میزان اثر بخشی ریپاگلینید بر کاهش قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ که با حد اکثر مجاز گلی بنکلامید قند خونشان کنترل نشده بود، انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی تعداد ۵۰ نفر بیمار دیابتی نوع ۲ (شامل ۲۹٪ مرد و ۷۱٪ زن) در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، پس از تصویب شورای پژوهشی مرکز مذکور به انجام رسید. شرکت کنندگان از بین بیماران دیابتی که به طور مستمر تحت کنترل و پیگیری درمانگاه دیابت مرکز بودند، انتخاب شدند. ابتدا بیمارانی که با دریافت حداکثر دوز گلی بنکلامید قند خونشان کنترل نشده بود به پزشک متخصص معرفی و در صورت داشتن شرایط، پس از اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. با توجه به این که اغلب بیماران تحت درمان ترکیبی از گلی بنکلامید و متفورمین بودند، افرادی وارد مطالعه شدند که حداقل سه ماه قبل از ورود به مطالعه علاوه بر دوز کامل گلی بنکلامید، حداقل ۱/۵ گرم متفورمین مصرف نموده و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) آنها بیشتر از ۸٪ بود و حاضر به تزریق انسولین هم نبودند. مقدار متفورمین مصرفی، بدون تغییر در مدت مطالعه ادامه یافت. بیمارانی که ویژگی‌های زیر را داشتند از مطالعه حذف شدند. HbA1c بیشتر از ۱۰٪، وجود عوارض مزمن و پیشرفته دیابت، وجود نارسایی قلبی، کبدی، کلیوی و کسانی که همکاری مطلوب نداشتند و یا عدم تحمل به دارو داشتند. ابتدا ضمن انجام معاینه بالینی و اندازه گیری قد و وزن، آزمایش قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا (حداقل در دو نوبت ۱۰ صبح و ۵ عصر)، هموگلوبین گلیکوزیله، اوره، کراتینین و ارزیابی‌های کبدی انجام شد و افراد واجد شرایط بر گزیده شدند. وزن و قد با سبک ترین لباس ممکن و بدون کفش اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) محاسبه گردید. اندازه گیری قند خون به روش گلوکز اکسیداز و اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله با روش کروماتوگرافی تعویض یون با استفاده از دستگاه DSS صورت گرفت. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول (گروه مورد $n=20$ نفر) پس از قطع گلی بنکلامید، ریپاگلینید (با نام تجاری نوونورم ساخت

کمپانی نونوردیسک دانمارک) داده شد. رپیاگلینید ابتدا با مقدار ۱/۵ میلی گرم روزانه (متقسم در سه دوز ۰/۵ میلی گرمی قبل از غذا) برای مدت یک هفته تجویز شد. از هفته دوم درمان، برای مدت یک ماه، هر هفته قند خون ناشتا و بعد از غذا (ساعت ۱۰ صبح و ۵ عصر) اندازه گیری و در صورت نیاز مقدار دارو افزایش داده شد به طوری که برای هفته های دوم، سوم و چهارم حد اکثر مقدار داروی مصرفی روزانه به ترتیب به ۳، ۶ و ۱۲ میلی گرم رسید. میزان داروی تجویز شده در پایان ماه اول، برای مدت دو ماه دیگر ادامه یافت. در گروه دوم درمان با گلی بنکلامید با همان دوز ادامه یافت (n=۳۰ نفر). میزان متفورمین مصرفی در دو گروه، بدون تغییر در طول مدت مطالعه تجویز شد. قند خون ناشتا و بعد از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله در پایان مطالعه (ماه سوم) اندازه گیری و با مقادیر بدست آمده در شروع مطالعه مقایسه گردید. جهت نمایش داده ها از میانگین \pm انحراف معیار و برای مقایسه پارامترهای کمی مورد سنجش در هر گروه، از آزمون t زوج و جهت مقایسه مقادیر بدست آمده دو گروه تحت مطالعه، از آزمون t مستقل استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از برنامه نرم افزاری SPSS استفاده و مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

میانگین سن بیماران $56/5 \pm 7/9$ بود که تفاوت معنی داری بین زنان و مردان وجود نداشت. مدت ابتلا به دیابت

۱۰/۸ $\pm 4/2$ سال بود و متوسط سن مردان کمتر از زنان بود (به ترتیب $27/7 \pm 9/4$ در مقابل $4/5 \pm 11/4$ سال، $P < 0/05$). نمایه توده بدنی $28/2 \pm 3/9$ kg/m^2 بود که در زنان بطور معنی داری بیشتر از مردان بود (به ترتیب $29/4 \pm 5/6$ در برابر $25/6 \pm 3/3$ ، $P < 0/03$). میانگین قندخون ناشتا mg/dl $222/6 \pm 45/3$ و قند خون دو ساعت بعد از غذای صبح و ساعت ۵ عصر به ترتیب mg/dl $307/2 \pm 78/6$ و $98/4 \pm 288/5$ و هموگلوبین گلیکوزیله $9/8 \pm 1/6$ ٪ بود. جدول ۱، وضعیت متغیرهای مورد بررسی را در دو گروه مورد بررسی در شروع مطالعه نشان می دهد. تمام بیماران به حداکثر دوز مصرفی رپیاگلینید در پایان ماه اول رسیدند. تغییرات میانگین سطح قند خون برای بیماران تحت درمان با رپیاگلینید به شرح زیر بود. قندخون ناشتا از $227/6 \pm 47/7$ به $195/8 \pm 60/5$ mg/dl ($P > 0/05$)، قند خون دو ساعت بعد از غذا از $310/3 \pm 88/9$ به $282/3 \pm 68/2$ mg/dl ($P > 0/05$)، قند خون ساعت ۵ عصر از $298 \pm 89/9$ به $274 \pm 63/7$ mg/dl ($P > 0/05$) و HbA1c از $9/4 \pm 1/4$ به $9/2 \pm 1/85$ ٪ ($P > 0/05$) رسید که به طور کلی نشان از عدم تفاوت معنی دار از نظر آماری و کنترل گلیسمی در این گروه بعد از مصرف رپیاگلینید دارد. در گروه شاهد هم قند خون ناشتا و بعد از غذا و همچنین HbA1c در شروع و پایان مطالعه تفاوتی معنی دار نداشت. مقایسه متغیرهای مورد بررسی در دو گروه در پایان مطالعه تفاوت معنی داری از نظر آماری نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۱- مشخصات پایه مورد بررسی در دو گروه در شروع مطالعه

شاخص	رپیاگلینید+متفورمین (۲۰ نفر)	گلی بنکلامید+متفورمین (۳۰ نفر)
سن (سال)	56±7	58±8
مدت ابتلا به دیابت (سال)	11±3	10/6±8
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	27±3	28±4
قند خون ناشتا (mg/dl)	227/6±47/7	217/4±46
قند خون ۲ ساعت بعد از غذا (mg/dl)	310±88/9	304±68/2
قند خون ۵ عصر (mg/dl)	289±89/9	304±68/2
HbA1c (%)	9/4±1/4	9/6±1/91

* در مقایسه، مقادیر از نظر آماری معنی دار نبود ($P < 0/05$).
** مقادیر \pm نشانگر میانگین \pm انحراف معیار هستند.

یافته ها

میانگین سن بیماران $56/5 \pm 7/9$ بود که تفاوت معنی داری بین زنان و مردان وجود نداشت. مدت ابتلا به دیابت

جدول ۱- مشخصات پایه مورد بررسی در دو گروه در شروع مطالعه

شاخص	رپیاگلینید+متفورمین (۲۰ نفر)	گلی بنکلامید+متفورمین (۳۰ نفر)
سن (سال)	56±7	58±8
مدت ابتلا به دیابت (سال)	11±3	10/6±8
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	27±3	28±4
قند خون ناشتا (mg/dl)	227/6±47/7	217/4±46
قند خون ۲ ساعت بعد از غذا (mg/dl)	310±88/9	304±68/2
قند خون ۵ عصر (mg/dl)	289±89/9	304±68/2
HbA1c (%)	9/4±1/4	9/6±1/91

* در مقایسه، مقادیر از نظر آماری معنی دار نبود ($P < 0/05$).

** مقادیر \pm نشانگر میانگین \pm انحراف معیار هستند.

جدول ۲- مقایسه میانگین قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله در دو گروه مورد بررسی در پایان مطالعه

متغیر	ریپاگلینید+متفورمین	گلی بنکلامید+متفورمین
قند خون ناشتا (mg/dl)*	۱۹۵±۶۰	۱۹۸±۴۸
قند خون ۲ ساعته بعد از غذا (mg/dl)*	۲۸۳±۶۸	۳۰۲±۹۲
قند خون ۵ عصر (mg/dl)*	۲۴۷/۵±۶۳/۷	۲۶۹/۳±۵۴/۹
HbA _{1c} (%)*	۹/۲±۱/۸	۹/۴۳±۱/۱

* در مقایسه، مقادیر از نظر آماری معنی دار نبود (P>۰/۰۵).

** مقادیر ±، نشانگر-میانگین ± انحراف معیار هستند.

بحث

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان می دهد که در بیمارانی که با حد اکثر مقدار مصرفی گلی بنکلامید قند خونشان کنترل نشده است، با بیشترین مقدار مجاز مصرفی ریپاگلینید هم، کاهش قابل ملاحظه ای در سطح قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله بعد از یک دوره سه ماهه به وجود نیامده است. بیشتر مطالعاتی که برای مقایسه اثر این دو دارو انجام شده، در بیمارانی بوده است که یا قبلاً تحت درمان دارو نبوده اند و یا با مصرف ترکیبات سولفونیل اوره، قند خونشان قبل از مقایسه تحت کنترل بوده است. در مطالعه Marbury M و همکاران [۱۴]، مقایسه این دو دارو با حد اکثر مقدار ۴ میلی گرم ریپاگلینید سه بار در روز قبل از غذا و ۱/۵ میلی گرم گلی بنکلامید دو بار در روز برای مدت یک سال بررسی شده است. در این مطالعه ریپاگلینید در مقایسه با گلین کلامید در افرادی که قبلاً هیچ دارویی مصرف نکرده بودند، در کاهش قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله را در سه ماه ابتدای درمان موثر تر بوده است، اما در پایان مطالعه با مقادیر در مانی فوق تاثیر دو دارو در کنترل گلیسمی تفاوتی نداشته است. در مطالعه Wolffenbuttel [۱۵] اثر ریپاگلینید بر روی ۴۴ بیمار دیابتی نوع ۲ که قبلاً تحت درمان با گلی بنکلامید بودند؛ برای مدت ۱۲ هفته بررسی شده است. در این مطالعه ریپاگلینید بر کاهش قند خون پس از غذا تاثیر بیشتری نسبت به گلی بنکلامید داشت، در حالی که گلی بنکلامید بر کاهش قند خون ناشتا در مقایسه با ریپاگلینید موثر تر

بود. با وجود تفاوت اثر بر سطح قند خون، از نظر هموگلوبین گلیکوزیله تفاوتی بین دو دارو وجود نداشت. در مطالعه ما، ریپاگلینید قند خون ناشتا را در مقایسه با گلی بنکلامید، بیشتر کاهش داده اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. مطالعات متعدد دیگری تاثیر سایر ترکیبات سولفونیل اوره را با ریپاگلینید مقایسه نموده اند. نتایج این بررسی ها نشان می دهند که اثر ریپاگلینید بر کاهش قند خون بعد از غذا بیشتر و همچنین شیوع هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی در مقایسه با مشتقات سولفونیل اوره کمتر می باشد [۱۸-۱۶]. نتایج مطالعه ما نشان می داد گرچه ریپاگلینید در مقایسه با گلی بنکلامید، میزان قند خون ناشتا را بیشتر کاهش داده، اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است. از آنجا که داروهای محرک ترشح انسولین سازوکار اثر مشابهی دارند، تفاوت اثر آنها را بر سطح قند خون، بیشتر از نظر قدرت و مدت اثر دارو می دانند که به طور عمده از فارماکوکینتیک و حساسیت کانال های پتاسیمی به دارو ناشی می شود [۱۹]. به طور کلی بررسی های انجام شده، ریپاگلینید را هم طراز ترکیبات سولفونیل اوره و با تاثیر بهتر بر قند خون بعد از غذا و همچنین عارضه کمتر هیپوگلیسمی دانسته و به عنوان داروی موثری برای درمان بیماران دیابتی نوع ۲ که با رژیم غذایی مناسب قند خونشان کنترل نشده بشمار آورده اند [۲۰، ۲۱]. نتایج این مطالعه نشان می دهد که مصرف ریپاگلینید در بیماران دیابتی نوع ۲ که دچار

یاری نمودند، کمال سپاسگزاری را داریم. هزینه مالی این طرح از محل اعتبارات مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شد.

شکست درمانی با داروی خوراکی گلی بنکلامید شده اند سودمند نمی باشد.

سپاسگزاری

از کلیه بیماران عزیزی که در این طرح شرکت نمودند، همچنین از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و شرکت نوونوردیسک که در تهیه داروی نوونورم ما را

ماخذ

- Henquin JC, Garrino MG, Nenquin M, Stimulation of insulin release by benzoic acid derivatives related to the non-sulfonylurea moiety of glibenclamide: structural requirements and cellular mechanisms. *Eur J Pharmacol*.1987; 141; 243-251.
- Malaisse WJ, Stimulation of insulin release by non-sulfonylurea hypoglycemic agents: The meglitinide family. *Horm Metab Res*.1995; 27; 263-266.
- Fuhendorff J, Kofod H, Repaglinide and glibenclamide regulate the ATP sensitive potassium channel through different binding sites. *Eur J Endocrinol* 1995; 132 ; 116-120.
- Souza CJ, Russo P, Lozito R, et al. Differential effects of short and long duration insulinotropic agents on meal-related glucose excursions. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:73-83.
- Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinetics* 2002; 41: 471-483.
- Goldberg RB, Einhorn D, Luca CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-1903.
- Jovanovic L, Dailey G, Huang WC, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:49-57.
- Goldberg RB, Einhorn D, Luca CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-1903.
- Moses RG, Gomis R, Brown Frandsen K, et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycaemic control in therapy-naïve Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ;24: 11-15.
- Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG: A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 55:165-171, 1999.
- B H R Wolffenbuttel, L Nijst, J P J E Sels, et al. Effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;43:
- Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, et al. A double-blind randomized comparison of meal-related glycaemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22: 789-794.
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318:1231-1239.
- 14-Smedegaard Kristensen J, Brown Frandsen K, Bayen T et al. Repaglinide treatment is associated with significantly less severe hypoglycaemic events compared to sulphonylureas. *Diabetologia* 1999; 42:
- Marbury M, Huang WC, Strange P. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 43, 155-166.
- Wolffenbuttel BH, Nijst L, Sels JP et al. Effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45; 113-116.
- Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Comparison between repaglinide and

- glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003; 25:472–484.
18. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, et al. Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: one-year multi-centre study. *Diabet Med* 2001; 18:395–401.
 19. Bastyr EJ, Stuart CA, Brodows RG, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c: IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1236–1241.
 20. Turner RC, Millns H, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316:823–828.
 21. Smedegaard Kristensen J, Brown Frandsen. Repaglinide treatment is associated with significantly less severe hypoglycaemic events compared to sulphonylureas. *Diabetologia* 1999;42: